

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-249557

(43)Date of publication of application : 22.09.1997

(51)Int.Cl.

A61K 31/265  
 A61K 31/265  
 A61K 9/00  
 A61K 9/48  
 A61K 9/52  
 A61K 47/14  
 A61K 47/26  
 A61K 47/32  
 A61K 47/34  
 A61K 47/38

(21)Application number : 08-058114

(22)Date of filing : 14.03.1996

(71)Applicant : SHIONOGI &amp; CO LTD

(72)Inventor : TSUKADA TAKAYUKI  
 FUJII TOSHIROU  
 SUZUKI YUSUKE  
 OGURA TOSHIHIRO

## (54) SUSTAINED RELEASE PREPARATION OF SLIGHTLY WATER-SOLUBLE MEDICINE

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To prepare a sustained release preparation capable of gradually releasing slightly water-soluble medicines to sustain their activities by combining a slow soluble part and a quickly releasing part with each other which contain slightly water-soluble medicines treated with wetness-improving agents, respectively.

SOLUTION: This sustained release preparation comprises a quickly releasing part containing a slightly water-soluble medicine (e.g. ecadotril) treated with a wetness-improving agent and a slow soluble part comprising a core granule containing a slightly water-soluble medicine treated with a wetness-improving agent and coated with an enteric layer. The slow soluble part and the quickly releasing part separately exist as an enteric granule and a quickly releasing granule, and one or more water-soluble, inactive separation layers are disposed between the core granule and the enteric layer in the slow soluble part and/or between the enteric layer and the quickly releasing part. Even when a highly plastic, slightly water-soluble medicine having a high melting point is used, a function for controlling the release of the medicines can thereby be stabilized. The wetness-improving agents are used for improving the granule surface wetness and dissolution speeds of the granules containing the slightly water-soluble medicines, respectively, and includes hydroxypropylcellulose.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 29.01.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1. This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2. \*\*\*\* shows the word which can not be translated.

3. In the drawings, any words are not translated.

---

CLAIMS

[Claim(s)]

[Claim 1] The sustained release drug characterized by consisting of a fast-discharging part containing the difficulty water solubility drug which was damp and was processed by the improvement agent, and \*\*\*\*\* to which coating of the core granulation containing the difficulty water solubility drug which was damp and was processed by the improvement agent was carried out in the enteric layer.

[Claim 2] The sustained release drug according to claim 1 with which \*\*\*\*\* and a fast-discharging part exist as granulation, respectively.

[Claim 3] The sustained release drug containing the compound granulation with which it comes to carry out coating of the fast-discharging part to the perimeter of \*\*\*\*\* according to claim 1.

[Claim 4] A sustained release drug given in either of claims 1-3 which has the water-soluble 1st isolation layer between core granulation and an enteric layer.

[Claim 5] A sustained release drug given in the claim which has the water-soluble 2nd isolation layer between \*\*\*\*\* and a fast-discharging part 3 or 4.

[Claim 6] The sustained release drug according to claim 5 which contains in core granulation the compound granulation with which it comes to carry out coating of the water-soluble 1st isolation layer, an enteric layer, the water-soluble 2nd isolation layer, and the fast-discharging part to order.

[Claim 7] A sustained release drug given in either of claims 4-6 in which the 1st isolation layer contains a water soluble polymer and a saccharide.

[Claim 8] A sustained release drug given in either of claims 4-6 in which the 2nd isolation layer contains a water soluble polymer and a saccharide.

[Claim 9] A sustained release drug given in either of claims 1-8 whose difficulty water solubility drug is EKADO tolyl.

[Claim 10] A sustained release drug given in either of claims 1-9 which is capsule pharmaceutical preparation.

---

[Translation done.]

\* NOTICES \*

JPO and INPIT are not responsible for any damages caused by the use of this translation.

1.This document has been translated by computer. So the translation may not reflect the original precisely.

2.\*\*\* shows the word which can not be translated.

3.In the drawings, any words are not translated.

---

DETAILED DESCRIPTION

---

[Detailed Description of the Invention]

[0001]

[Field of the Invention] This invention relates to the sustained release drug containing the drug of difficulty water solubility.

[0002]

[Description of the Prior Art] In order to maintain the effectiveness of a drug, sustained-release-drug-izing combining a fast-discharging part and \*\*\*\*\* is known (for example, JP,61-13683,B and JP,62-32166,B). However, each of these is restricted when using a soluble high drug comparatively. Since the remarkable decline in an absorption coefficient is generally seen when it is going to gradual-release-ize the drug of difficulty water solubility by these approaches, gradual release-ization by such approach is made difficult. Especially drug effect continuation according to gradual-release-izing when it is difficulty water solubility like EKADO tolyl and the disappearance half-life in blood is a short drug for example, becomes more difficult.

[0003]

[Problem(s) to be Solved by the Invention] The purpose of this invention is offering the sustained release drug which drug effect's maintains by releasing the drug of difficulty water solubility gradually. It is offering the pharmaceutical preparation which the drug effect of a drug with the short disappearance half-life in difficulty water solubility like EKADO tolyl and blood maintains especially.

[0004]

[Means for Solving the Problem] The sustained release drug of this invention consists of a fast-discharging part containing the difficulty water solubility drug which was damp and was processed by the improvement agent, and \*\*\*\*\* to which coating of the core granulation containing the difficulty water solubility drug which was damp and was processed by the improvement agent was carried out in the enteric layer.

[0005] In a suitable embodiment, said \*\*\*\*\* and fast-discharging part exist as granulation, respectively.

[0006] In a suitable embodiment, the sustained release drug of this invention contains the compound granulation with which it comes to carry out coating of said fast-discharging part to the perimeter of said \*\*\*\*\*.

[0007] In a suitable embodiment, the sustained release drug of this invention has the water-soluble 1st isolation layer between said core granulation and said enteric layers.

[0008] In a suitable embodiment, the sustained release drug of this invention has the water-soluble 2nd isolation layer between said \*\*\*\*\* and said fast-discharging parts.

[0009] In a suitable embodiment, the sustained release drug of this invention contains in the core granulation containing a difficulty water solubility drug the compound granulation with which it comes to carry out coating of the water-soluble 1st isolation layer, an enteric layer, the water-soluble 2nd isolation layer, and the fast-discharging part to order.

[0010] In a suitable embodiment, a difficulty water solubility drug is EKADO tolyl.

[0011] In a suitable embodiment, the sustained release drug of this invention is capsule pharmaceutical preparation.

[0012]

[Embodiment of the Invention] In order that a fast-discharging part may emit a drug in the stomach and \*\*\*\*\* may subsequently emit a drug in intestines, as for the sustained release drug of this invention, continuous drug effect is obtained. This pharmaceutical preparation may be the 1st and 2nd following pharmaceutical preparation typically.

[0013] In the 1st sustained release drug of this invention, \*\*\*\*\* and a fast-discharging part exist separately as enteric granulation and immediate-release granulation respectively. Coating of the core granulation containing the difficulty water solubility drug which this enteric granulation was damp and was processed by the improvement agent is carried out in the enteric layer. Immediate-release granulation is homogeneous on the core granulation and the essential target of enteric granulation, and is obtained on them. That is, it is granulation which does not have an enteric layer, including the difficulty water solubility drug which was damp and was processed by the improvement agent. By mixing these enteric granulation and immediate-release granulation at a desired rate, the 1st sustained release drug of this invention is obtained.

[0014] In the 2nd sustained release drug of this invention, \*\*\*\*\* and a fast-discharging part exist as compound granulation with which coating of the perimeter of \*\*\*\*\* was carried out by the fast-discharging part and which contains both \*\*\*\*\* and a fast-discharging part in the same granulation. Coating of the core granulation containing the difficulty water solubility drug which \*\*\*\*\* got wet like the case of the 1st pharmaceutical preparation of the above, and was processed by the improvement agent is carried out in the enteric layer here.

[0015] The amount of solvents required for the drug of difficulty water solubility contained in the core granulation of \*\*\*\*\* meaning the drug equivalent to "it being hard to melt", "it being very hard to melt", or "hardly melting" in the 1st and 2nd pharmaceutical preparation of the above, and melting 1g of solutes and 1ml may be the drug of the arbitration which is 100ml or more (20 degrees C). [ which is defined by the Japanese pharmacopoeia ] As such a difficulty water solubility drug, EKADO tolyl, nifedipine, a griseofulvin, phenytoin, SURUFISOKISAZARU, aminopyrine, secobarbital, prednisolone, indomethacin, a phenacetin, phenobarbital, tolbutamide, etc. are mentioned. EKADO tolyl is used suitably. EKADO tolyl (N-[(S)-alpha-(acetyl thiomethyl) hydronalium cinnamoyl] glycine benzyl ester; N-[(S)-alpha-(mercaptomethyl) hydrocinnamoyl] glycine, benzyl ester, and acetate (ester) are enkephalinase inhibitors used as a hypotensive agent and a cardiac insufficiency remedy, and about 33microg [ ml ] (37 degrees C) /, the melting point of 70-74 degrees C, and the in-the-living-body disappearance half-life of the solubility to water are the drugs of 1 or less hour.)

[0016] Since a dissolution rate becomes high so that it is small as much as possible, it is advantageous, and the particle size of the above-mentioned difficulty water solubility drug contained in the core granulation of \*\*\*\*\* in the 1st and 2nd pharmaceutical preparation of the above is 10 micrometers. It is 3 micrometers or less preferably hereafter. When a detailed drug particle is not obtained in a crystallization phase, in order to aim at an improvement of a dissolution rate, a grinder etc. is used with a conventional method, it grinds, and surface area of a substantial drug is enlarged. as a grinder, a jet mill, a ball mill, a hammer mill, a pressurization mold homogenizer, a colloid mill, a nano mizer, a roller mill, etc. use, for example --- having --- a drug --- the mixed stock of independent or a drug, and an additive --- dry grinding --- or wet grinding is carried out. When grinding a drug with the low melting point, the small grinding approach of generation of heat is desirable. The content of the difficulty water solubility drug in core granulation is 45 - 65 % of the weight preferably 30 to 80% of the weight to core granulation.

[0017] It gets wet the account of a top, and it is used in order for an improvement agent to improve \*\*\*\* on the front face of a particle of a difficulty water solubility drug and to improve a dissolution rate. That is, if a thin coat is formed in the front face of a bad damp drug (hydrophobicity and water-repellent drug with the large contact angle over water) and the ease of getting wet is improved, the property which crawls the water of a drug can weaken and it will become easy to distribute in water. That is, the solubility of a drug improves. such --- getting wet --- as an improvement agent --- hydroxypropylcellulose (HPC) --- The hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), methyl cellulose, Water soluble polymers, such as povidone, poly vinyl

alcohol, and gelatin, Sodium lauryl sulfate, a monostearin acid polyethylene glycol, Glyceryl monostearate, polyoxyethylene RORUBITAN fatty acid ester, Surfactants, such as polyoxyethylene hydrogenated castor oil and a polyoxyethylene polyoxypropylene glycol, etc. are mentioned, and hydroxypropylcellulose and the hydroxypropyl methylcellulose are desirable especially. It gets wet, and an improvement agent is the form where it adheres to the particle front face of a difficulty water solubility drug, and is contained in core granulation together with a difficulty water solubility drug. It gets wet and the content in the core granulation of an improvement agent is 3 - 6 weight section preferably [ it is desirable and ] to 2 - 10 weight section and a pan below 20 weight sections to the difficulty water solubility drug 100 weight section.

[0018] The core granulation of \*\*\*\*\* may contain the above-mentioned difficulty water solubility drug and the additive which is damp and is permitted on the galenical pharmacy of disintegrator, an excipient, a binder, a coloring agent, an aromatizing agent, a stabilizing agent, etc. in addition to an improvement agent.

[0019] The above-mentioned disintegrator is drugs which give collapsibility to pharmaceutical preparation, and it is used in order to distribute a difficulty water solubility drug promptly. Disintegrator is matter which is excellent in compatibility with water although it does not dissolve in water, swells by contact in water, and helps contact in a drug and water. As such disintegrator, carboxy-methyl-starch sodium, cross carmellose sodium, crystalline cellulose, cross povidone, etc. are raised whenever [ carmellose calcium (CMC-calcium), hydroxypropylcellulose partial alpha-ized starch, carboxy-methyl-starch sodium, and low permuation ], and carmellose calcium, hydroxypropylcellulose, cross carmellose sodium, cross povidone, etc. are desirable especially, the content of the disintegrator in core granulation -- the difficulty water solubility drug 100 weight section -- receiving -- below 20 weight sections -- desirable -- 5 - 15 weight section -- it is 7 - 12 weight section more preferably.

[0020] The above-mentioned excipient is used in order to give predetermined magnitude and weight to pharmaceutical preparation. The excipient used for this invention is the mixture of the pulverized water-soluble excipient or a water-soluble excipient, and a hydrophilic excipient preferably. As a water-soluble excipient, a lactose, white soft sugar, a mannitol, etc. are mentioned, for example. As a hydrophilic excipient, mineral, such as starches, such as corn starch, potatostarch, and hydroxypropyl starch, a silicic acid anhydride, and anhydrous dibasic calcium phosphate, is mentioned, for example.

[0021] The above-mentioned binder is used in order to give bonding strength to the mixture of component powder and to \*\* stable granulation. As such a binder, for example, methyl cellulose, povidone, hydroxypropylcellulose, the hydroxypropyl methylcellulose, fusibility alpha-ized starch, poly vinyl alcohol, gelatin, a dextrin, etc. are mentioned, and especially, since it gets wet and also has an improvement effect, hydroxypropylcellulose and the hydroxypropyl methylcellulose are desirable.

[0022] Various kinds of perfume may be used as the above-mentioned aromatizing agent for which an iron oxide and lake coloring matter may be used as the above-mentioned coloring agent. A sodium hydrogensulfite etc. may be used as the above-mentioned stabilizing agent.

[0023] The content of the above-mentioned additive is respectively adjusted suitably depending on the class of drug, the purpose of using pharmaceutical preparation, the magnitude of dosage forms, the manufacture approach, the class of other additives, an amount, etc.

[0024] In the 1st and 2nd pharmaceutical preparation of the above, the enteric layer by which coating is carried out to the core granulation of the above-mentioned \*\*\*\*\* is a layer containing an enteric macromolecule, by the stomach, is insoluble and is dissolved in intestines. It is gradually emitted as the drug in core granulation is not emitted within the stomach by existence of an enteric layer but pharmaceutical preparation shifts to intestines from the stomach by it. As the above-mentioned enteric macromolecule, OIDORAGITTOL (methacrylic acid copolymer (rhe MUFAMA)) and L30D (methacrylic acid copolymer LD (rhe MUFAMA)), hydroxypropylmethylcellulose phthalate (HPMCP), cellulose acetate phthalate (CAP), hydroxypropyl-methylcellulose acetate succinate (HPMCAS), carboxy methyl ethyl cellulose (CMC), a macromolecule similar to these, etc. are mentioned. Since an enteric layer is formed

by preparing coating liquid using such an enteric giant molecule, and coating core granulation, its enteric giant molecules (for example, HPMCAS etc.) which can be used with the solvent of a drainage system from a viewpoint of safety and a residual solvent are desirable.

[0025] An enteric layer may contain a plasticizer, lubricant, etc., in order to secure the stability other than the above-mentioned enteric giant molecule, and in order to make coating actuation easy. As a plasticizer, citric-acid triethyl, a triacetin, a glycerine fatty acid ester, succinic-acid dibutyl, macro gall, a plasticizer similar to these, etc. are mentioned. As lubricant, talc, magnesium stearate, SUARIN acid monoglyceride, etc. are mentioned. The amount of coatings of an enteric layer is 20 - 40 weight section preferably to 15 - 50 weight section and a pan in dryness to the core granulation 100 weight section, although it is dependent on the magnitude of core granulation, a configuration, etc.

[0026] While hydrophobicity is difficulty water solubility strongly, when pharmaceutical-preparation-izing a low-melt point point and the drug of the Takayoshi plasticity like EKADO tolyl especially, it is desirable to prepare a further water-soluble and inactive isolation layer (the 1st isolation layer) between the above-mentioned core granulation and an enteric layer. It is because a drug dissolves into an enteric layer, a drug deposits on an enteric layer front face gradually, when the granulation containing the drug of such difficulty water solubility and a low-melt point point is coated with a direct enteric layer, so it becomes difficult to control emission of a drug, the desiccation process after such a deposit phenomenon especially performs coating of an enteric layer, or warming of pharmaceutical preparation — it generates notably at the time of an accelerated test. By preparing the above-mentioned 1st isolation layer between core granulation and an enteric layer, it becomes possible to prevent the dissolution of the drug to such an enteric layer, and the drug release of pharmaceutical preparation can be controlled to stability.

[0027] The above-mentioned 1st isolation layer usually coats core granulation with the liquid containing a water soluble polymer and a saccharide, and is formed. As a water soluble polymer, hydroxypropylcellulose (HPC), the hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), povidone (PVP), etc. are mentioned. White soft sugar, a lactose, etc. are mentioned as a saccharide. An isolation layer may contain lubricant, such as talc, further. Coating of the 1st isolation layer is preferably carried out to 5 - 30 weight section and a pan at a rate of 10 - 20 weight section by dryness to the core granulation 100 weight section.

[0028] The fast-discharging part contained in the sustained release drug of this invention existed apart from enteric granulation as immediate-release granulation by the 1st pharmaceutical preparation of this invention as mentioned above, and has coated the perimeter of \*\*\*\*\* with the 2nd pharmaceutical preparation of this invention. This fast-discharging part contains the difficulty water solubility drug contained in the above-mentioned \*\*\*\*\*, and a drug of the same kind. Like [ the difficulty water solubility drug contained in a fast-discharging part ] the case of \*\*\*\*\*, since a dissolution rate becomes high, it is desirable, and 10 micrometers or less of particle size are 3 micrometers or less preferably, so that particle size is small. Therefore, as for the difficulty water solubility drug of a fast-discharging part as well as the case of \*\*\*\*\*, being ground and used is desirable. The content of the difficulty water solubility drug in a fast-discharging part is usually 40 - 60 % of the weight preferably 30 to 80% of the weight to a fast-discharging part. The dissolution rate is raised, the difficulty water solubility drug of a fast-discharging part is also damp in order to promote prompt emission and absorption of a drug, and it is processed by the improvement agent. It gets wet in a fast-discharging part, and the content of an improvement agent is 20 - 50 weight section preferably [ it is desirable and ] to the 10 - 100 weight section and a pan below the 120 weight sections to the difficulty water solubility drug 100 weight section in a fast-discharging part.

[0029] A fast-discharging part may contain further the additive permitted on the galenical pharmacy of disintegrator, an excipient, a binder, lubricant, an antistatic agent, a coloring agent, an aromatizing agent, a stabilizing agent, etc. The thing same as these additives as the additive which may be used by the above-mentioned \*\*\*\*\* may be used. The content is respectively adjusted suitably depending on the class of drug, the purpose of using pharmaceutical preparation, the magnitude of dosage forms, the manufacture approach, the class of other

additives, an amount, etc. As for a fast-discharging part, it is desirable to contain an excipient, in order to secure the content homogeneity of a difficulty water solubility drug. Although especially the content of the excipient in a fast-discharging part is not restricted, it is usually the 70 – 100 weight section preferably [ it is desirable and ] to the 50 – 200 weight section and a pan below the 250 weight sections to the difficulty water solubility drug 100 weight section in a fast-discharging part.

[0030] While hydrophobicity is difficulty water solubility strongly, when pharmaceutical-preparation-izing a low-melt point point and the drug of the Takayoshi plasticity like EKADO tolyl especially in the case of the 2nd pharmaceutical preparation of this invention, it is desirable to prepare a water-soluble and inactive isolation layer (the 2nd isolation layer) between the above-mentioned \*\*\*\*\* and a fast-discharging part. By arranging this 2nd isolation layer, the dissolution of the drug from a fast-discharging part to an enteric layer is prevented, and emission of a drug can be controlled to stability. The 2nd isolation layer has the same presentation as the 1st isolation layer, and coating is carried out by the same approach. Coating of the 2nd isolation layer is preferably carried out to 5 – 30 weight section and a pan at a rate of 10 – 20 weight section by dryness to the \*\*\*\*\* 100 weight section.

[0031] The dosage forms of the sustained release drug of this invention are a capsule or a granule preferably. In the case of the 1st pharmaceutical preparation, according to a conventional method, the sustained release drug of this invention of the dosage forms of arbitration, such as a capsule and a granule, may be obtained, using enteric granulation and immediate-release granulation the specified quantity every respectively. As for the case of the 2nd pharmaceutical preparation, the sustained release drug of this invention of the dosage forms of arbitration may be obtained in compound granulation like the case of \*\*\*\* for the specified quantity, and the 1st pharmaceutical preparation of the above.

[0032] Thus, as for the sustained release drug of obtained this invention, a fast-discharging part is first eluted with the stomach, and the concentration of a drug in the living body reaches to effective concentration promptly. \*\*\*\*\* does not change at this time. After being gradually discharged from the stomach, since an enteric layer begins to melt, \*\*\*\*\* emits a drug. Therefore, drug effect carries out long duration continuation.

[0033] (The manufacture approach) The typical manufacture approach of the sustained release drug of this invention is explained hereafter.

[0034] 1. Manufacture approach 1.1 of the 1st pharmaceutical preparation The method-of-preparation enteric granulation of enteric granulation is obtained by coating the core granulation containing a difficulty water solubility drug with the 1st isolation layer at arbitration, and coating an enteric layer further.

[0035] 1.1.1. The crystal front face gets wet the difficulty water solubility drug made detailed with means, such as grinding, as mentioned above, and the formation core granulation of core granulation may be manufactured by coming getting wet the account of a top and improving a property by the improvement agent. The art may be performed by the granulation approach of arbitration in the limitation by which the ease of getting wet is improved. Some examples of the approach are given to below. When the content of a difficulty water solubility drug is large, the following methods of kneading 1 are simple and the most effective.

[0036] 1) Carry out wet kneading of the kneading method difficulty water solubility drug powder and the mixture which is damp and consists of additives (an excipient, disintegrator, binder, etc.) of arbitration by the improvement agent, water, and request using a kneading machine. By this, it gets wet on the crystal front face of a difficulty water solubility drug, and an improvement agent will be in the condition that surface treatment was given and carried out. As a kneading facility, a high speed mixer, a REDIGE mixer, a ribbon blender, a monopodium, or a double compound kneading machine is used. The obtained kneaded object is \*\*\*\*\* (ed), and is corned by approaches, such as law and a grain method made from extrusion, and core granulation is obtained through desiccation and refining.

[0037] As an option, it gets wet to the unsettled poorly soluble drug which has not been pulverized, optimum dose addition of the water solution or water of an improvement agent is carried out, and the water suspension liquid which pulverized this by the wet-grinding method is



prepared, and this water suspension liquid may be added to the additive of arbitration, and wet kneading may be carried out as mentioned above, and you may corn it. This water suspension liquid may contain an excipient (water-soluble desirable excipient) further.

[0038] 2) Use an agitation granulation method blade rotation mold mixer or a high share mixer, and they are agitation granulation and a method of drying and refining and obtaining chief remedy granulation like the method of kneading the above 1. Or in addition to the additive powder of a desired class, or the end of mixing, agitation granulation of a poorly soluble drug and the water suspension liquid which is damp and contains an excipient by the improvement agent and request and by which wet grinding was carried out can be carried out like the case of the above 1.

[0039] 3) Use the fluid bed corning method fluid bed granulating machine, and corn, carrying out a spray after the additive powder of the class of request which made a difficulty water solubility drug and the water suspension liquid which is damp and contains an excipient by the improvement agent and request, and by which wet grinding was carried out flow, or mixing. As a spray method, both a top spray a side spray and a tangential spray can be used. By the usual approach of adding after mixing, making a poorly soluble drug flow, getting wet in this, and carrying out the spray of a water solution or water, such as an improvement agent and a binder, since the water repulsion of a drug is high, a granulation is difficult.

[0040] 4) Use the coating corning method fluid bed granulating machine, a revolution mold fluid bed granulating machine, or the Wurster mold granulating machine, and it is the approach of carrying out the spray of a difficulty water solubility drug and the water suspension liquid which is damp and contains an excipient by the improvement agent and request and by which wet grinding was carried out to a nuclear particle, and carrying out coating granulation. A nuclear particle may be a particle of arbitration with a particle size of several 10 micrometers – about 300 micrometers, and are a D-mannitol crystal, Nonpareil, a crystalline cellulose grain, granulated sugar, a spray dry lactose, etc. preferably.

[0041] 5) It is the approach of using the spray-drying method spray dryer and carrying out spray drying of a difficulty water solubility drug and the water suspension liquid which is damp and contains an excipient by the improvement agent and request and by which wet grinding was carried out.

[0042] 1.1.2. Form an isolation layer between core granulation and an enteric layer by giving the core granulation which used the fluid bed coating machine, the aeration type coating machine, the rolling flow coating machine, etc., and was obtained [ coating machine ] by above-mentioned 1.1.1. in the coating liquid containing the formation water soluble polymer and saccharide of the 1st isolation layer. A fluid bed coating machine is used preferably because of uniform coating.

[0043] 1.1.3. On the 1st isolation layer obtained by the core granulation or above-mentioned 1.1.2. obtained by formation above-mentioned 1.1.1. of an enteric layer, the coating liquid containing a plasticizer, lubricant, etc. is given, it dries at an enteric giant molecule and arbitration, and enteric granulation is obtained by forming an enteric layer. The above-mentioned coating liquid is preferably obtained by making an enteric giant molecule and arbitration distribute a plasticizer, lubricant, etc. with the emulsion method, a particle suspension method, a neutralization process, etc. by the aqueous intermediation system.

[0044] 1.2. The preparation immediate-release granulation of immediate-release granulation may be prepared like the core granulation of above-mentioned 1.1.1.

[0045] 2. Preparation 2.1 of the 2nd pharmaceutical preparation \*\*\*\*\* of the 2nd pharmaceutical preparation of formation this invention of \*\*\*\*\* can be formed like the enteric granulation of the 1st pharmaceutical preparation of the above. That is, \*\*\*\*\* is obtained by forming the 1st isolation layer in the perimeter of core granulation at arbitration, and forming an enteric layer further.

[0046] 2.2 In preparing the 2nd isolation layer between formation \*\*\*\*\* of the 2nd isolation layer, and a fast-discharging part, it coats with the coating liquid containing the same water soluble polymer and same saccharide as the above-mentioned 1st isolation layer \*\*\*\*\* obtained by the above 2.1 by the same approach as the 1st isolation layer.

[0047] 2.3 Prepare the difficulty water solubility drug processed by the formation \*\*\* improvement agent of a fast-discharging part, and the coating liquid which contains additives,

such as an excipient, disintegrator, a binder, and lubricant, if needed. Compound granulation is obtained by using and giving a fluid bed coating machine, an aeration type coating machine, a rolling flow coating machine, etc. on the 2nd isolation layer obtained in this coating liquid by \*\*\*\*\* obtained by the above 2.1, or the above 2.2. A fluid bed coating machine is used preferably because of uniform coating.

[0048] in preparing the sustained release drug of this invention as a granule, after carrying out each specified quantity weighing capacity of the enteric granulation and immediate-release granulation which were prepared separately as mentioned above in the case of the 1st pharmaceutical preparation, or a request coming out of enteric granulation and immediate-release granulation comparatively and mixing, specified quantity weighing capacity is carried out and it packages separately. In the case of the 2nd pharmaceutical preparation, specified quantity weighing capacity of the compound granulation obtained as mentioned above is carried out, and it is packaged separately.

[0049] When preparing the sustained release drug of this invention as a capsule, after in the case of the 1st pharmaceutical preparation carrying out specified quantity weighing capacity of enteric granulation and the immediate-release granulation, and filling these up with a desired ratio into a capsule or mixing enteric granulation and immediate-release granulation at a desired rate, specified quantity weighing capacity is carried out and a capsule is filled up. In the case of the 2nd pharmaceutical preparation, a specified quantity capsule is filled up with compound granulation. Furthermore, the strip package package (SP package) of this capsule may be carried out.

[0050] In case it prepares in the case of the 1st pharmaceutical preparation (for example, a capsule), since it is difficult, specified quantity weighing capacity of each granulation is carried out separately, and mixing these granulation at an exact rate and filling up a capsule is usually filled up with it in many cases. However, in order to perform capacity weighing capacity, it is tended to change the weighing capacity precision of little direction, when there is little one capacity. Therefore, in such a case, it dilutes with an additive etc., and capacity is made to increase to it so that the active-ingredient (namely, difficulty water solubility drug) concentration of the granulation of an approach with little capacity may become low. However, the fill to a capsule must be increased in this case, as a result, capsule size may become large, and difficulty may be caused to recipe. Since what is necessary is just to carry out weighing capacity of one kind of granulation, there is no fluctuation in capacity precision, the restoration to a capsule is easy, since it is not necessary to make the fill to a capsule increase still as mentioned above, in the case of the 2nd pharmaceutical preparation which prepares the compound granulation which unified \*\*\*\*\* and a fast-discharging part, the miniaturization of a capsule can be attained, and it is easy to take. It is also the same as when using as a granule. Therefore, when it is the drug with which it has set to mixing with \*\*\*\*\* and a fast-discharging part, and few one [ a gap or ] amounts of active ingredients are wanted for there to be compared with another side, the 2nd pharmaceutical preparation of this invention is desirable.

[0051] the curve obtained by the optimal ratio of \*\*\*\*\* and a fast-discharging part measuring the blood drug concentration of the active ingredient when prescribing enteric granulation and immediate-release granulation for the patient independently, respectively, and performing a curve fitting to each blood-drug-concentration-time amount plot — compounding — various mixing ratios — it can determine by asking for the time amount which maintains the effective blood drug concentration in the case of a rate, the time amount which reaches effective blood drug concentration, and maximum drug concentration. For example, when using EKADO tolyl for a difficulty water solubility drug and a ratio with the EKADO tolyl in \*\*\*\*\* and a fast-discharging part is 80:20, blood drug concentration continues for about 8 hours, and the sustained release drug of the durability in which bis die administration is possible is obtained. As a result of preparing such pharmaceutical preparation and medicating a healthy adult, blood-drug-concentration transition was in agreement with a prediction curve and fitness.

[0052]

[Example] Although an example is shown below and this invention is explained to it still more concretely, this invention is not limited to this. Hereafter, the section expresses the weight

section in this example.

[0053] (Example 1)

1) EKADO tolyl was ground using the grinding jet mill grinder of EKADO tolyl, and the grinding end of 3 micrometers of average particles was obtained.

[0054] 2) Mix the grinding EKADO tolyl 80 section obtained by the manufacture above 1 of core granulation, the mannitol 25 section, the corn-starch 15 section, and the carmellose-calcium (CMC-calcium) 5 section. while mixing this end of mixing with a monopodium kneading machine - 5% water solution of hydroxypropylcellulose (HPC) -- \*\* -- carrying out -- the two sections -- in addition, it kneaded. The obtained kneaded object was corned and refined [ dried and ] through the grain machine made from a cylinder with a diameter of 7mm, and cylinder-like core granulation was obtained.

[0055] 3) The core granulation 100 above-mentioned section obtained by the coating above 2 of the 1st isolation layer was taught to the fluid bed coating machine, and spray coating of the 15% water solution containing the hydroxypropyl-methylcellulose (HPMC, TC-5E (Shin-etsu chemistry)) 1 section, the white-soft-sugar 5 section, and the talc 8 section was carried out to the 14 sections (solid content) to the core granulation 100 section.

[0056] 4) The ammonia of optimum dose was added in 15% drainage system coating liquid of the coating hydroxypropyl-methylcellulose acetate succinate (HPMCAS) (A quart (Shin-etsu chemistry)) 40 section of an enteric layer, the citric-acid triethyl 5 section, and the talc 10 section, and HPMCAS was neutralized. The 20 sections (solid content conversion) were coated for this coating liquid using the fluid bed coating machine to the granulation 100 section which was obtained by the 3rd above-mentioned term and which carries out the 1st isolation \*\*\*\*.

[0057] 5) To the coating above-mentioned \*\*\*\*\* 100 section of the 2nd isolation layer, the liquid 14 section (solid content conversion) of the same presentation ratio as the 1st isolation layer coating liquid was coated using the fluid bed coating machine, and the 2nd isolation layer was formed.

[0058] 6) 10% water solution which contains the grinding EKADO tolyl 20 section obtained by the 1st above-mentioned term, the mannitol 20 section, and the hydroxypropyl-methylcellulose (HPMC-E) 5 section in the granulation which coated the 2nd isolation layer of the coating above of a fast-discharging part was prepared. To the granulation 100 section which coated the above-mentioned 2nd isolation layer, this water-solution 22.7 section (solid content conversion) was coated using the fluid bed coating machine, the fast-discharging part was formed, and the single compound granulation with which coating of the four layers was carried out to core granulation was obtained.

[0059] 7) The No. 3 capsule was filled up with the above-mentioned compound granulation of 100mg considerable amount as encapsulation EKADO tolyl, and capsule pharmaceutical preparation was obtained.

[0060] (Example 2) The EKADO tolyl durability capsule was obtained by the same approach as an example 1 except having carried out 35 section (solid content conversion) coating of the 15% drainage system coating liquid containing the 35 sections of OIDORAGITTO L30D (solid content conversion), the citric-acid triethyl 3.5 section, and the talc 15 section using the Wurster mold fluid bed coating machine to the granulation 100 section which coated the 1st isolation layer obtained by the 3rd term of an example 1, and having formed the enteric layer.

[0061] (Example 3) The grinding EKADO tolyl 80 section obtained by the 1st term of an example 1 was suspended in the HPMC water solution 5%, and spray liquid was prepared. The white-soft-sugar starch spherical granulation (Nonpareil -101) (Freund Industrial) 100 section was taught to CF centrifugal tumbling granulator, the spray of the above-mentioned spray liquid was carried out, sprinkling the mixed end of the lactose 20 section and the cross povidone 3 section, and globular form core granulation was obtained. The EKADO tolyl durability capsule was obtained by the same approach as an example 1 except this.

[0062] (Example 4) The EKADO tolyl durability capsule was prepared by the same approach as an example 1 except using OIDORAGIDDO L55 as a coating basis of an enteric layer.

[0063] (Example 1 of reference) The 1st isolation layer was not given to the core granulation containing the EKADO tolyl obtained by 1 of an example 1, but the direct enteric layer was

coated, and enteric granulation was obtained.

[0064] (Evaluation) After saving the enteric granulation obtained by the 4th term of an example 1, and the enteric granulation obtained in the example 1 of reference for seven days at 60 degrees C, the acid-proof trial of the method convention of a station was performed using the 1st liquid (pH 1.2) of collapse test fluid of the 12th amendment Japanese pharmacopoeia. A result is shown in drawing 1. With the enteric granulation of an example 1, the rate of elution of 2 hours after was 0%. With the granulation of the example 1 of reference, the rate of elution of 2 hours after was 6%.

[0065] The electron microscope photograph on the front face of granulation when saving these granulation for five days at 60 degrees C is shown in drawing 2. In the case of the granulation (example 1 of reference) which does not have an isolation layer, drawing 2 shows that EKADO tolyl dissolves and deposits in the enteric layer.

[0066] It was shown that a drug dissolving in an enteric layer and depositing by preparing the 1st isolation layer between core granulation and an enteric layer is prevented, and a good drug release control function is maintained from the above-mentioned result when sustained-release-drug-izing the drug of difficulty water-soluble like especially EKADO tolyl, and a low-melt point point and Takayoshi plastic.

[0067] Furthermore, it checked acid resistance and enteric using the capsule obtained in the example 4. A result is shown in drawing 3.

[0068]

[Effect of the Invention] According to this invention, the sustained release drug which releases a difficulty water solubility drug gradually and drug effect maintains is offered by combining \*\*\*\*\* and the fast-discharging part containing the difficulty water solubility drug which was damp and was processed by the improvement agent. According to this invention, even when a drug with the short disappearance half-life in difficulty water solubility and blood is used, it is possible to make the drug effect maintain. Furthermore, by arranging a water-soluble and inactive isolation layer between the core granulation of \*\*\*\* circles, and an enteric layer, and/or between an enteric layer and a fast-discharging part, even when a low-melt point point and the difficulty water solubility drug of the Takayoshi plasticity are used, a drug release control function is stabilized.

---

[Translation done.]

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-249557

(43) 公開日 平成9年(1997)9月22日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/265	ABN		A 6 1 K 31/265	ABN
	ABU			ABU
	9/00		9/00	D
	9/48		9/48	C
				F
審査請求 未請求 請求項の数10 O L (全 8 頁) 最終頁に続く				

(21) 出願番号 特願平8-58114

(22) 出願日 平成8年(1996)3月14日

(71) 出願人 000001926

塩野義製薬株式会社

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号

(72) 発明者 塚田 隆之

兵庫県伊丹市春日丘2丁目136-3 アーバンコンフォートA棟716号

(72) 発明者 藤井 茂郎

兵庫県宝塚市武庫山1丁目1番1号

(72) 発明者 鈴木 裕介

大阪府和泉市府中町5丁目15-15

(72) 発明者 小倉 敏弘

大阪府吹田市青山台2-7 A 4-107

(74) 代理人 弁理士 山本 秀策

(54) 【発明の名称】 難水溶性薬物の徐放性製剤

(57) 【要約】

【課題】 難水溶性薬物の徐放性製剤を提供すること。

【解決手段】 濡れ改善剤で処理された難水溶性薬物を含む速放部、および濡れ改善剤で処理された難水溶性薬物を含有するコア顆粒が腸溶膜でコーティングされた遅溶部からなることを特徴とする、徐放性製剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 濡れ改善剤で処理された難水溶性薬物を含む速放部、および濡れ改善剤で処理された難水溶性薬物を含有するコア顆粒が腸溶層でコーティングされた遅溶部からなることを特徴とする、徐放性製剤。

【請求項2】 遅溶部および速放部がそれぞれ顆粒として存在する、請求項1に記載の徐放性製剤。

【請求項3】 遅溶部の周囲に速放部がコーティングされてなる複合顆粒を含む、請求項1に記載の徐放性製剤。

【請求項4】 コア顆粒と腸溶層との間に、水溶性の第1隔離層を有する、請求項1から3のいずれかに記載の徐放性製剤。

【請求項5】 遅溶部と速放部との間に、水溶性の第2隔離層を有する、請求項1または4に記載の徐放性製剤。

【請求項6】 コア顆粒に、水溶性の第1隔離層、腸溶層、水溶性の第2隔離層、および速放部が順にコーティングされてなる複合顆粒を含む、請求項5に記載の徐放性製剤。

【請求項7】 第1隔離層が、水溶性高分子および糖類を含有する、請求項4から6のいずれかに記載の徐放性製剤。

【請求項8】 第2隔離層が、水溶性高分子および糖類を含有する、請求項4から6のいずれかに記載の徐放性製剤。

【請求項9】 難水溶性薬物が、エカドトリルである、請求項1から8のいずれかに記載の徐放性製剤。

【請求項10】 カプセル製剤である、請求項1から9のいずれかに記載の徐放性製剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、難水溶性の薬物を含有する徐放性製剤に関する。

## 【0002】

【従来技術】薬物の効果を持続するために、速放部と遅溶部とを組み合わせる徐放性製剤化することが知られている（例えば、特公昭61-13683号公報および特公昭62-32166号公報）。しかし、これらはいずれも、比較的溶解性の高い薬物を使用する場合に限られる。難水溶性の薬物は、これらの方法で徐放化しようとする場合、一般に著しい吸収率の低下がみられるために、このような方法での徐放化は困難であるとされている。特に例えば、エカドトリルのように難水溶性でありかつ血中の消失半減期が短い薬物の場合、徐放化による薬効持続はより困難となる。

## 【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、難水溶性の薬物を徐放することにより薬効が持続する徐放性製剤を提供することである。特に、エカドトリルのよう

な難水溶性かつ血中の消失半減期が短い薬物の薬効が持続する製剤を提供することである。

## 【0004】

【課題を解決するための手段】本発明の徐放性製剤は、濡れ改善剤で処理された難水溶性薬物を含む速放部、および濡れ改善剤で処理された難水溶性薬物を含有するコア顆粒が腸溶層でコーティングされた遅溶部からなる。

【0005】好適な実施態様においては、前記遅溶部および速放部はそれぞれ顆粒として存在する。

10 【0006】好適な実施態様においては、本発明の徐放性製剤は、前記遅溶部の周囲に前記速放部がコーティングされてなる複合顆粒を含む。

【0007】好適な実施態様においては、本発明の徐放性製剤は、前記コア顆粒と前記腸溶層との間に、水溶性の第1隔離層を有する。

【0008】好適な実施態様においては、本発明の徐放性製剤は、前記遅溶部と前記速放部との間に、水溶性の第2隔離層を有する。

20 【0009】好適な実施態様においては、本発明の徐放性製剤は、難水溶性薬物を含有するコア顆粒に、水溶性の第1隔離層、腸溶層、水溶性の第2隔離層、および速放部が順にコーティングされてなる複合顆粒を含む。

【0010】好適な実施態様においては、難水溶性薬物は、エカドトリルである。

【0011】好適な実施態様においては、本発明の徐放性製剤は、カプセル製剤である。

## 【0012】

【発明の実施の形態】本発明の徐放性製剤は速放部が胃において薬物を放出し、次いで遅溶部が腸で薬物を放出するため、持続的な薬効が得られる。この製剤は、代表的には次の第1および第2の製剤であり得る。

30 【0013】本発明の第1の徐放性製剤においては、遅溶部と速放部は各々、腸溶性顆粒と速放性顆粒として別々に存在する。この腸溶性顆粒は、濡れ改善剤で処理された難水溶性薬物を含むコア顆粒が、腸溶層でコーティングされている。速放性顆粒は、腸溶性顆粒のコア顆粒と本質的に同質であり得る。すなわち、濡れ改善剤で処理された難水溶性薬物を含み、かつ腸溶層を有さない顆粒である。これらの腸溶性顆粒と速放性顆粒を所望の割合で混合することによって、本発明の第1の徐放性製剤が得られる。

40 【0014】本発明の第2の徐放性製剤においては、遅溶部および速放部は、遅溶部の周囲が速放部によってコーティングされた、同一顆粒中に遅溶部と速放部の両方を含む複合顆粒として存在する。ここで遅溶部は上記第1の製剤の場合と同様に、濡れ改善剤で処理された難水溶性薬物を含むコア顆粒が腸溶層でコーティングされている。

【0015】上記第1および第2の製剤において、遅溶部のコア顆粒に含まれる難水溶性の薬物とは、日本薬局

方で定義される「溶けにくい」、「極めて溶けにくい」または「ほとんど溶けない」に相当する薬物を意味し、溶質1gまたは1mlを溶かすに要する溶媒量が100ml以上(20℃)である任意の薬物であり得る。このような難水溶性薬物としては、エカドトリル、ニフェジピン、グリセオフルビン、フェニトイン、スルフィソキサール、アミノピリン、セコバルビタール、ブレネソロン、インドメタシン、フェナセチン、フェノバルビタール、トルブタミドなどが挙げられる。好適にはエカドトリルが用いられる。エカドトリル(N-[(S)- $\alpha$ -(アセチルチオメチル)ヒドロシナマイル]グリシンベンジルエステル; N-[(S)- $\alpha$ -(mercaptomethyl)hydrocinnamoyl] glycine, benzyl ester, acetate(ester))は、降圧薬および心不全治療薬として利用されるエングレファリナー阻害剤であり、水に対する溶解度は約33 $\mu$ g/ml(37℃)、融点70~74℃、体内消失半減期は1時間以下の薬物である。

【0016】上記第1および第2の製剤において、遅溶部のコア顆粒に含まれる上記難水溶性薬物の粒径は、できるだけ小さい程溶解速度が高くなるため有利であり、10 $\mu$ m以下、好ましくは3 $\mu$ m以下である。微細な薬物粒子が晶析段階で得られない場合には、溶解速度の改善を図るために、常法により粉砕機などを用いて粉砕し、実質的な薬物の表面積を大きくする。粉砕機としては、例えば、ジェットミル、ボールミル、ハンマーミル、加圧型ホモジェナイザー、コロイドミル、ナノマイザー、ローラーミルなどが用いられ、薬物単独または薬物と添加剤との混合系で乾式粉砕または湿式粉砕する。融点の低い薬物を粉砕する場合は発熱の小さい粉砕方法が好ましい。コア顆粒中の難水溶性薬物の含量は、コア顆粒に対して30~80重量%、好ましくは45~65重量%である。

【0017】上記濡れ改善剤は、難水溶性薬物の粒子表面の濡れを改善して、溶解速度を向上するために用いられる。すなわち、濡れの悪い薬物(水に対する接触角が大きく、疎水性かつ撥水性の薬物)の表面に薄い皮膜が形成され、濡れ易さが改善されると、薬物の水をはじく性質が弱められ、水に分散しやすくなる。すなわち、薬物の溶解性が向上する。このような濡れ改善剤としては、ヒドロキシプロピルセルロース(HPC)、ヒドロキシプロピルメチルセルロース(HPMC)、メチルセルロース、ポビドン、ポリビニールアルコール、ゼラチンなどの水溶性高分子、ラウリル硫酸ナトリウム、モノステアリン酸ポリエチレングリコール、モノステアリン酸グリセリン、ポリオキシエチレンポリビタール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコールなどの界面活性剤などが挙げられ、なかでもヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースが好ましい。濡れ改善剤は、難水溶性薬物の粒子表面に付着する形で、難水溶性薬物と一緒にコア顆粒中に含まれる。濡れ

改善剤のコア顆粒中の含有量は、難水溶性薬物100重量部に対して20重量部以下、好ましくは2~10重量部、さらに好ましくは3~6重量部である。

【0018】遅溶部のコア顆粒は上記難水溶性薬物および濡れ改善剤に加えて、崩壊剤、賦形剤、結合剤、着色剤、着香剤、安定化剤などの製剤学上許容される添加剤を含有し得る。

【0019】上記崩壊剤は製剤に崩壊性を与える薬剤であって、難水溶性薬物を速やかに分散するために用いられる。崩壊剤は、水には溶解しないが水との親和性に優れ、水との接触により膨潤し、薬物と水との接触を助ける物質である。このような崩壊剤としては、カルメロースカルシウム(CMC-Ca)、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、部分アルファ化デンプン、カルボキシメチルスターチナトリウム、低置換度カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、結晶セルロース、クロスボビドンなどがあげられ、なかでもカルメロースカルシウム、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、およびクロスボビドンなどが好ましい。コア顆粒中の崩壊剤の含有量は難水溶性薬物100重量部に対して20重量部以下、好ましくは5~15重量部、より好ましくは7~12重量部である。

【0020】上記賦形剤は、製剤に所定の大きさと重量を与えるために用いられる。本発明に使用される賦形剤は、好ましくは、微粉砕した水溶性賦形剤、または水溶性賦形剤と親水性賦形剤との混合物である。水溶性賦形剤としては、例えば、乳糖、白糖、マンニトールなどが挙げられる。親水性賦形剤としては、例えば、トウモロコシデンプン、バレイショデンプン、ヒドロキシプロピルスターチなどのデンプン類、無水ケイ酸、無水リン酸水素カルシウムなどの無機塩類が挙げられる。

【0021】上記結合剤は、成分粉末の混合物に結合力を与え安定な顆粒を製するために用いられる。このような結合剤としては、例えば、メチルセルロース、ポビドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、可溶性アルファ化デンプン、ポリビニールアルコール、ゼラチン、デキストリンなどが挙げられ、なかでもヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースは、濡れ改善効果も合わせ持つために好ましい。

【0022】上記着色剤としては酸化鉄、レーキ色素類などが用いられ得る。上記着香剤としては各種の香料が用いられ得る。安定化剤としては亜硫酸水素ナトリウムなどが用いられ得る。

【0023】上記添加剤の含有量は、薬物の種類、製剤の使用目的、剤形の大きさ、製造方法、他の添加剤の種類および量などに依って、各々適宜調節される。

【0024】上記第1および第2の製剤において、上記遅溶部のコア顆粒にコーティングされる腸溶層は腸溶性

高分子を含む層であり、胃では不溶で腸で溶解する。腸溶層の存在により、コア顆粒内の薬物は胃内で放出されず、製剤が胃から腸に移行するに従って徐々に放出される。上記腸溶性高分子としては、オキドラギット（メタアクリル酸ポリマー（レームファーマ社）およびL30D（メタアクリル酸ポリマー-LD（レームファーマ社））、ヒドロキシプロピルセルロースフタレート（HPMCP）、セルロースアセテートフタレート（CAP）、ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）、カルボキシメチルセルロース（CMC）、およびこれらに類似する高分子などが挙げられる。腸溶層は、このような腸溶性高分子を用いてコーティング液を調製し、コア顆粒をコーティングすることによって形成されるので、安全性および残留溶媒の観点から、水系の溶媒と共に使用できる腸溶性高分子（例えば、HPMCASなど）が好ましい。

【0025】腸溶層は、上記腸溶性高分子の他に、安定性を確保するため、およびコーティング操作を容易にするために、可塑剤、滑沢剤などを含有し得る。可塑剤としては、クエン酸トリエチル、トリエセチン、グリセリン脂肪酸エステル、コハク酸ジブチル、マクロゴール、およびこれらに類似の可塑剤などが挙げられる。滑沢剤としては、タルク、ステアリン酸マグネシウム、アスリ酸マグネシウムなどが挙げられる。腸溶層のコーティング量は、コア顆粒の大きさ、形状などに依存するが、好ましくは、コア顆粒100重量部に対して乾燥状態で15〜50重量部、さらに好ましくは20〜40重量部である。

【0026】特に、エカドトリルのように疎水性が強く難水溶性であると共に低融点、高可塑性の薬物を製剤化する場合、上記コア顆粒と腸溶層との間に、さらに、水溶性で不活性の隔離層（第1隔離層）を設けることが好ましい。このような難水溶性かつ低融点の薬物を含有する顆粒に直接腸溶層をコーティングした場合、腸溶層中に薬物が溶解し、徐々に腸溶層表面に薬物が析出するため、薬物の放出を制御することが困難になるからである。このような析出現象は、特に、腸溶層のコーティングを行った後の乾燥工程、あるいは製剤の加温加圧試験時に顕著に発生する。上記の第1隔離層をコア顆粒と腸溶層との間に設けることによって、このような腸溶層への薬物の溶解を防止することが可能となり、製剤の薬物放出を安定に制御し得る。

【0027】上記第1隔離層は、通常、水溶性高分子および糖類を含有する液をコア顆粒にコーティングして形成される。水溶性高分子としては、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）、ヒドロキシプロピルセルロース（HPMC）、ポビドン（PVP）などが挙げられる。糖類としては白糖、乳糖などが挙げられる。隔離層はさらにタルクなどの滑沢剤を含み得る。第1隔離層は、好ましくは、コア顆粒100重量部に対して、乾燥状態で5〜3

0重量部、さらに好ましくは10〜20重量部の割合でコーティングされる。

【0028】本発明の徐放性製剤に含まれる速放部は、上記のように、本発明の第1の製剤では速放性顆粒として腸溶性顆粒とは別に存在し、そして本発明の第2の製剤では速放部の周囲をコーティングしている。この速放部は、上記速放部に含有される難水溶性薬物と同種の薬物を含有する。速放部に含まれる難水溶性薬物も、速放部の場合と同様、粒径が小さい程、溶解速度が高くなるため好ましく、粒径は10 $\mu$ m以下、好ましくは3 $\mu$ m以下である。従って、速放部の難水溶性薬物も速放部の場合と同様に、粉砕して用いられることが好ましい。速放部中の難水溶性薬物の含有量は速放部に対して通常30〜80重量%、好ましくは40〜60重量%である。速放部の難水溶性薬物も、その溶解速度を向上させ、薬物の速やかな放出および吸収を促進するために濡れ改善剤で処理されている。速放部中の濡れ改善剤の含有量は速放部中の難水溶性薬物100重量部に対して120重量部以下、好ましくは10〜100重量部、さらに好ましくは20〜50重量部である。

【0029】速放部はさらに、崩壊剤、賦形剤、結合剤、滑沢剤、荷電防止剤、着色剤、着香剤、安定化剤などの製剤学上許容される添加剤を含有し得る。これらの添加剤としては、上記速放部に使用される添加剤と同様のものが使用され得る。その含有量は、薬物の種類、製剤の使用目的、剤形の大きさ、製造方法、他の添加剤の種類および量などに依存して、各々適宜調節される。難水溶性薬物の含有量均一性を確保するために速放部は賦形剤を含有することが好ましい。速放部中の賦形剤の含有量は特に制限されないが通常、速放部中の難水溶性薬物100重量部に対して250重量部以下、好ましくは50〜200重量部、さらに好ましくは70〜100重量部である。

【0030】本発明の第2の製剤の場合、特に、エカドトリルのように疎水性が強く難水溶性であると共に低融点、高可塑性の薬物を製剤化する場合、上記速放部と速放部との間には、水溶性で不活性の隔離層（第2隔離層）を設けることが好ましい。この第2隔離層を配置することによって、速放部から腸溶層への薬物の溶解が防止され、薬物の放出を安定に制御し得る。第2隔離層は第1隔離層と同様の組成を有し、同様の方法によりコーティングされる。第2隔離層は、好ましくは、速放部100重量部に対して、乾燥状態で5〜30重量部、さらに好ましくは10〜20重量部の割合でコーティングされる。

【0031】本発明の徐放性製剤の剤形は、好ましくは、カプセル剤または顆粒剤である。第1の製剤の場合、腸溶性顆粒と速放性顆粒とを各々所定量ずつ用いて、常法に従って、カプセル剤、顆粒剤などの任意の剤形の本発明の徐放性製剤が得られ得る。第2の製剤の場合は複合顆粒を所定量用いて、上記第1の製剤の場合と同様に任意の剤形の本発明の徐放性製剤が得られ得る。



【0032】このようにして得られた本発明の徐放性製剤は、まず、胃で速効部が溶出し、薬物の体内濃度は速やかに有効濃度まで達する。このとき、遅効部は変化しない。遅効部は、胃から徐々に排出された後、腸溶層が溶け出してから薬物を放出する。従って、薬効が長時間持続する。

【0033】(製造方法) 以下、本発明の徐放性製剤の代表的な製造方法について説明する。

【0034】1. 第1の製剤の製造方法

#### 1.1 腸溶性顆粒の調製法

腸溶性顆粒は、難水溶性薬物を含有するコア顆粒に任意に第1隔離層をコーティングし、さらに腸溶層をコーティングすることにより得られる。

#### 【0035】1.1.1. コア顆粒の形成

コア顆粒は、上記のように粉砕などの手段で微細化された難水溶性薬物を、その結晶表面の濡れ特性を上記濡れ改善剤で改善しながら造粒することによって製造され得る。その処理方法は、濡れ易さが改善される限りにおいては任意の造粒方法によって行われ得る。以下にその方法のいくつかの例を挙げる。難水溶性薬物の含量が大きい場合には以下の1)の混練法が最も簡便かつ有効である。

#### 【0036】1) 混練法

難水溶性薬物粉末、濡れ改善剤、水および所望により任意の添加剤(賦形剤、崩壊剤、結合剤など)からなる混合物を、練合機を用いて湿式練合する。このことにより、難水溶性薬物の結晶表面に濡れ改善剤が付与されて表面処理された状態となる。練合設備としては、ハイスピードミキサー、レディゲミキサー、リボンブレンダー、単軸または複軸練合機などを使用する。得られた練合物を、篩ぼぐし法、押し出し製粒法などの方法で造粒し、乾燥、調粒を経てコア顆粒を得る。

【0037】別の方法として、微粉砕していない未処理の難溶性薬物に濡れ改善剤の水溶液または水を適量添加し、これを湿式粉砕法によって微粉砕した水懸濁液を調製し、この水懸濁液を任意の添加剤に加えて、上記のように湿式練合して造粒してもよい。この水懸濁液は、さらに賦形剤(好ましくは水溶性の賦形剤)を含有し得る。

#### 【0038】2) 撹拌造粒法

ブレード回転型ミキサーまたはハイシェアミキサーを使用し、上記1の混練法と同様に、撹拌造粒、乾燥、調粒して主薬顆粒を得る方法である。あるいは上記1の場合と同様に難溶性薬物、濡れ改善剤および所望により賦形剤を含有する、湿式粉砕された水懸濁液を所望の種類の添加剤粉末または混合米に加えて撹拌造粒し得る。

#### 【0039】3) 流動層造粒法

流動層造粒機を使用し、難水溶性薬物、濡れ改善剤および所望により賦形剤を含有する、湿式粉砕された水懸濁液を、流動させた所望の種類の添加剤粉末または混合米

にスプレーしながら造粒する。スプレー方式としては、トップスプレー、サイドスプレー、タンジェンシャルスプレーのいずれをも用い得る。難溶性薬物を混合末に添加して流動させ、これに濡れ改善剤、結合剤などの水溶液または水をスプレーする通常の方法では、薬物の搬水性が高いために、造粒が困難である。

#### 【0040】4) コーティング造粒法

流動層造粒機、旋回型流動層造粒機、またはワースター型造粒機を使用し、難水溶性薬物、濡れ改善剤および所望により賦形剤を含有する、湿式粉砕された水懸濁液を、核粒子にスプレーしてコーティング造粒する方法である。核粒子は、数10 $\mu$ m~300 $\mu$ m程度の粒径の任意の粒子であり得、好ましくは、D-マンニトール結晶、ノンパレル、結晶セルロース粒、グラニュー糖、スプレードライ乳糖などである。

#### 【0041】5) スプレードライ法

スプレードライヤーを使用し、難水溶性薬物、濡れ改善剤および所望により賦形剤を含有する湿式粉砕された水懸濁液を噴霧乾燥する方法である。

#### 【0042】1.1.2. 第1隔離層の形成

水溶性高分子および糖類を含有するコーティング液を、流動層コーティング機、通気式コーティング機、転動流動コーティング機などを使用して、上記1.1.1で得られたコア顆粒に付与することによりコア顆粒と腸溶層との間に隔離層を形成する。均一なコーティングのために好ましくは流動層コーティング機が使用される。

#### 【0043】1.1.3. 腸溶層の形成

上記1.1.1で得られるコア顆粒または上記1.1.2で得られる第1隔離層上に、腸溶性高分子と任意に可塑剤、滑沢剤などを含有するコーティング液を付与して乾燥し、腸溶層を形成することにより腸溶性顆粒がえらる。上記コーティング液は、好ましくは、腸溶性高分子および任意に可塑剤、滑沢剤などを水溶液系でエマルジョン液、微粒子懸濁液、中合法などにより分散させることにより得られる。

#### 【0044】1.2. 速放性顆粒の調製

速放性顆粒は、上記1.1.1のコア顆粒と同様に調製され得る。

#### 【0045】2. 第2の製剤の調製

##### 2.1 遅効部の形成

本発明の第2の製剤の遅効部は、上記第1の製剤の腸溶性顆粒と同様に形成し得る。すなわち、コア顆粒の周囲に任意に第1の隔離層を形成し、さらに腸溶層を形成することによって遅効部が得られる。

##### 【0046】2.2 第2隔離層の形成

遅効部と速放部との間に第2隔離層を設ける場合には、上記2.1で得られる遅効部に、上記第1隔離層と同様の水溶性高分子および糖類を含有するコーティング液を、第1隔離層と同様の方法によってコーティングする。

##### 【0047】2.3 速放部の形成

濡れ改善剤で処理された難水溶性薬物と、必要に応じて賦形剤、崩壊剤、結晶剤、滑沢剤などの添加剤とを含有するコーティング液を調製する。このコーティング液を、上記2.1で得られる選溶部または上記2.2で得られる第2隔離層上に、流動層コーティング機、通気式コーティング機、転動流動コーティング機などを使用して、付与することによって複合顆粒が得られる。均一なコーティングのために好ましくは流動層コーティング機が使用される。

【0048】本発明の徐放性製剤を顆粒剤として調製する場合には、第1の製剤の場合、上記のように別々に調製した腸溶性顆粒および速放性顆粒を各々所定量秤量するか、あるいは腸溶性顆粒と速放性顆粒とを所望の割合で混合した後、所定量秤量し、分包する。第2の製剤の場合、上記のようにして得られた複合顆粒を所定量秤量し、分包する。

【0049】本発明の徐放性製剤をカプセル剤として調製する場合は、第1の製剤の場合、腸溶性顆粒および速放性顆粒を所定量秤量し、これらを所望の比でカプセルに充填するか、あるいは腸溶性顆粒と速放性顆粒を所望の割合で混合した後、所定量秤量し、カプセルに充填する。第2の製剤の場合、複合顆粒を所定量カプセルに充填する。さらに、このカプセル剤をストリップパッケージ包装（SP包装）してもよい。

【0050】第1の製剤の場合、例えばカプセル剤を調製する際には、これらの顆粒を正確な割合で混合してカプセルに充填することは通常、困難であるため、各顆粒を別々に所定量秤量して充填することが多い。しかし、容量秤量を行うため一方の容量が少ない場合には、少ない方の秤量精度が変動しやすい。従って、このような場合には、容量の少ない方法の顆粒の活性成分（すなわち難水溶性薬物）濃度が低くなるように添加剤などで希釈して容量を増加させる。しかし、この場合カプセルへの充填量を増加しなければならず、その結果カプセルサイズが大きくなって服用に困難をきたすことがある。選溶部と速放部とを一体化した複合顆粒を調製する第2の製剤の場合、一種類の顆粒を秤量すればよいので容量精度に変動がなく、カプセルへの充填が容易であり、さらに上記のようにカプセルへの充填量を増加させる必要がないので、カプセルの小型化が図れ、服用が容易である。顆粒剤として用いる場合も同様である。従って、選溶部と速放部との混合においていずれか一方の活性成分量が他方比べて少ないことが望まれるような薬物の場合は、本発明の第2の製剤が好ましい。

【0051】選溶部と速放部との最適な比率は、腸溶性顆粒と速放性顆粒をそれぞれ単独に投与したときの活性成分の血中濃度を測定し、それぞれの血中濃度-時間プロットに対してカーブフィッティングを行い、得られた曲線を合成して、種々の混合比率の場合の、有効血中濃度を維持する時間、有効血中濃度に到達する時間、およ

び最高血中濃度を求めることによって決定し得る。例えば、難水溶性薬物にエカドトリルを使用する場合、選溶部中と速放部中のエカドトリルとの比率が80：20のとき、血中濃度が約8時間持続し、1日2回投与が可能な持続性の徐放性製剤が得られる。このような製剤を調製し、健康な成人に投与した結果、血中濃度推移は、予測カーブと良好に一致した。

#### 【0052】

【実施例】以下に実施例を示して本発明をさらに具体的に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。以下、本実施例中で部は重量部を表す。

#### 【0053】（実施例1）

1) エカドトリルの粉砕  
ジェットミル粉砕機を用いてエカドトリルを粉砕し、平均粒子 $3\mu\text{m}$ の粉砕末を得た。

#### 【0054】2) コア顆粒の製造

上記1) で得られた粉砕エカドトリル80部、マンニトール25部、コーンスターチ15部、およびカルメロース-カルシウム（CMC-Ca）5部を混合する。この混合末を単軸練合機で混合しながら、ヒドロキシプロピルセルロース（HPC）の5%水溶液をとして2部加えて混練した。得られた練合物を直径7mmの円筒製粒機を通して造粒し、乾燥、調製して円柱状のコア顆粒を得た。

#### 【0055】3) 第1隔離層のコーティング

上記2) で得られた上記コア顆粒100部を流動層コーティング機に仕込み、ヒドロキシプロピルセルロース（HPMC、TC-5E（信越化学））1部、白糖5部、およびタルク8部を含む15%水溶液をコア顆粒100部に対して14部（固形分）までスプレーコーティングした。

#### 【0056】4) 腸溶層のコーティング

ヒドロキシプロピルセルロースアセテートサクシネート（HPMCAS）（Aコート（信越化学））40部、クエン酸トリエチル5部、およびタルク10部の15%水系コーティング液に適量のアンモニアを添加してHPMCASを中和した。上記3項で得られた第1隔離層有する顆粒100部に対し、このコーティング液を20部（固形分換算）を流動層コーティング機を用いてコーティングした。

#### 【0057】5) 第2隔離層のコーティング

上記選溶部100部に対し、第1隔離層コーティング液と同じ組成の液14部（固形分換算）を流動層コーティング機を用いてコーティングし、第2隔離層を形成した。

#### 【0058】6) 速放部のコーティング

上記第2隔離層をコーティングした顆粒に、上記1項で得られた粉砕エカドトリル20部、マンニトール20部、ヒドロキシプロピルセルロース（HPMC-E）5部を含む10%水溶液を調製した。上記第2隔離層をコーティングした顆粒100部に対し、この水溶液22.7部（固形分換算）を流動層コーティング機を用いてコーティングし、速放部を形成し、コア顆粒に対して4層がコーティングされた単一の複合顆粒を得た。

【0059】7) カプセル充填

エカドトリルとして100mg相当量の上記複合顆粒を3号カプセルに充填し、カプセル製剤を得た。

【0060】(実施例2) 実施例1の3項で得られた第1隔離層をコーティングした顆粒100部に対し、オイドラギットL300(固形分換算)の35部、クエン酸トリエチル3.5部、およびタルク15部を含む15%水系コーティング液をワスター型流動層コーティング機を用いて35部(固形分換算)コーティングして腸溶層を形成したこと  
10

以外は、実施例1と同様の方法でエカドトリル持続性カプセル剤を得た。

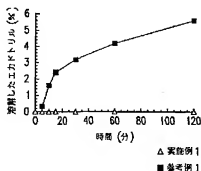
【0061】(実施例3) 実施例1の1項で得られた粉碎エカドトリル80部を5%HPMC水溶液に懸濁し、スプレー液を調製した。CF遠心転動造粒機に白糖デンプン球状顆粒(ノンバレル-101)(フロイント産業)100部を仕込み、乳糖20部およびクロスボビドン3部の混合末を散布しながら上記スプレー液をスプレーし、球形のコア顆粒を得た。このこと以外は、実施例1と同様の方法でエカドトリル持続性カプセル剤を得た。

【0062】(実施例4) 腸溶層のコーティング基剤としてオイドラギットL55を使用する以外は、実施例1と同様の方法によってエカドトリル持続性カプセル剤を調製した。

【0063】(参考例1) 実施例1の1)で得られたエカドトリルを含有するコア顆粒に第1隔離層を付与せず、直接腸溶層をコーティングし、腸溶性顆粒を得た。

【0064】(評価) 実施例1の4項で得られた腸溶性顆粒、および参考例1で得られた腸溶性顆粒を60℃で7日間保存した後、第12改正日本薬局方の崩壊試験液第1液(pH 1.2)を用いて局方規定の耐酸性試験を行った。結果を図1に示す。実施例1の腸溶性顆粒では、2時間後の溶出率は0%であった。参考例1の顆粒では、\*

【図1】



\* 2時間後の溶出率は6%であった。

【0065】これらの顆粒を60℃で5日間保存したときの顆粒表面の電子顕微鏡写真を図2に示す。図2から、隔離層を有さない顆粒(参考例1)の場合、エカドトリルが腸溶層に溶解および析出しているのが分かる。

【0066】上記の結果から、特にエカドトリルのような難水溶性かつ低融点・高可塑性の薬物を徐放性製剤化する場合には、コア顆粒と腸溶層との間に第1隔離層を設けることによって、薬物が腸溶層に溶解して析出されることが防止され、良好な薬物放出制御機能が維持されることが示された。

【0067】さらに、実施例4で得られたカプセル剤を用いて、耐酸性および腸溶性を確認した。結果を図3に示す。

【0068】

【発明の効果】本発明によれば、濡れ改善剤により処理された難水溶性薬物を含む、選溶部と連放部とを組み合わせることにより、難水溶性薬物を徐放して薬効が持続する徐放性製剤が提供される。本発明によれば、難水溶性かつ血中の消失半減期が短い薬物を用いた場合でも、その薬効を持続させることが可能である。さらに、選溶部内のコア顆粒と腸溶層との間および/または腸溶層と連放部との間に水溶性で不活性の隔離層を配置することにより、低融点、高可塑性の難水溶性薬物を用いた場合でも薬物放出制御機能は安定化される。

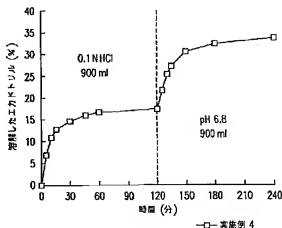
【図面の簡単な説明】

【図1】第1隔離層を有する腸溶性顆粒、および第1隔離層を有さない腸溶性顆粒の溶出曲線である。

【図2】第1隔離層を有する腸溶性顆粒、および第1隔離層を有さない腸溶性顆粒を60℃で5日間保存した後、の、顆粒表面の電子顕微鏡写真である。

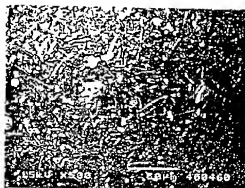
【図3】本発明の徐放性製剤の溶出曲線である。

【図3】

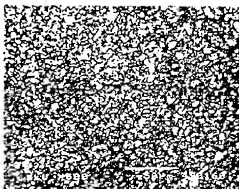


—○— 実施例 4

【図2】



参考例 1



実施例 1

---

 フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>8</sup>	識別記号	序内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 9/52			A 6 1 K 9/52	A
				J
				N
47/14			47/14	D
47/26	A E D		47/26	A E D D
47/32			47/32	D
47/34			47/34	D
47/38			47/38	D